

ENFERMEDAD DE LA ORINA DE JARABE DE ARCE: TRASTORNOS METABÓLICOS Y LIMITACIONES EN HONDURAS.

Maple Syrup Urine Disease: Metabolic Disorders and Limitations in Honduras

Alina Lanza¹, Eleazar E. Montalván²

¹Departamento de Pediatría, Hospital de Occidente

²Central America Medical Outreach

RESUMEN: Antecedentes: La Enfermedad de la Orina con olor a Jarabe de Arce es un error innato del metabolismo causada por deficiencia de actividad de la deshidrogenasa de los cetoácidos, que lleva acumular aminoácidos de cadena ramificada que produce una encefalopatía neonatal y al no ser tratada tempranamente, deja secuelas neurológicas permanentes hasta la muerte.

Caso Clínico: Recién nacida producto de parto eutócico, a término, respiración espontánea, llanto vigoroso y buen tono muscular, alimentación exclusiva con lactancia materna. Antecedentes maternos de 2 hijos muertos en período neonatal. Paciente se presenta a los 7 días con pobre succión, vómitos, hipoactividad y fiebre. Examen físico: hipoactivo, reflejo de moro incompleto, llanto débil y constante. Posteriormente movimientos en extremidades superiores que simulan “boxeo” e hipertónicos, y pedaleo en extremidades inferiores, fontanela tensa y abombada, respiración irregular y bradipnea, se realiza intubación endotraqueal, ventilación mecánica y manejo en UCIN, EEG actividad eléctrica convulsiva, TAC cerebral normal. Se investiga enfermedad metabólica y se solicita tamizaje neonatal. Se inicia tiamina/levocarnitina ante sospecha de un error innato del metabolismo. A los 23 días de vida los resultados revelan niveles elevados de los aminoácidos específicos de la MSUD. **Discusión:** MSUD es una entidad rara en el mundo, que cursa con secuelas neurológicas permanentes y muerte de no ser tratada. Honduras no realiza métodos de Tamizaje Neonatal, es importante que el médico sospeche de manera temprana estas enfermedades, realizar un diagnóstico oportuno, se conduzca un tratamiento multidisciplinario y exista una mayor accesibilidad a las fórmulas especializadas.

Palabras clave: Enfermedad de la orina de jarabe de arce; Honduras.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce (MSUD por sus siglas en inglés Maple Syrup Urine Disease) fue reportada por primera vez por Menkes en 1954¹⁻²; se produce en aproximadamente 1 de cada 86.800 a 185.000 nacidos vivos, ocurre más frecuentemente en las poblaciones con una mayor tasa de consanguinidad, como los Menonitas y de Oriente Medio, donde la incidencia es tan alta como 1 en 200 nacimientos³⁻⁴

MSUD es una enfermedad genética autosómica recesiva cerebral degenerativa; es causada por una deficiencia en la actividad de la deshidrogenasa de los cetoácidos, acumulándose Leucina, Isoleucina y Valina. La leucina y el ácido 2 oxoisocaproico son particularmente tóxicos para el Sistema nervioso central. Se caracteriza por la acumulación de aminoácidos (AA) de cadena ramificada y de alfa cetoácidos ramificados. Si la

detección no se realiza precozmente se acumulan estos AA la cual produce una encefalopatía grave con secuelas neurológicas permanentes y posteriormente la muerte.⁵⁻⁶

En la forma clásica, los síntomas primero ocurren entre el 4to y 7mo día de vida, usualmente incluye cambios respiratorios, encefalopatía, orina con un olor característico (Jarabe de Arce), convulsiones y coma. El tratamiento consiste en restricción dietética de estos AA de por vida.^{1,5}

Con el reporte de caso en El Hospital de Occidente, de Santa Rosa de Copán, Honduras, se quiere destacar lo fundamental, que es el examen físico e historia clínica en los neonatos por la sospecha de una enfermedad metabólica y poder sospechar esta entidad. A pesar de no contar con métodos de Tamizaje neonatal en nuestro país se debe dirigir un adecuado abordaje diagnóstico cuando encontramos alteraciones en el examen neurológico y sospechamos un error innato del metabolismo. El manejo de estos pacientes es complejo y debe ser integral. En nuestro medio, además del diagnóstico tardío no se cuenta con la fórmula especial para la dieta específica necesaria para estos neonatos.

CASO CLÍNICO

Recién nacido sexo femenino, hija de padres procedentes de Nueva Arcadia, Copán, producto de cuarta gestación, de madre de 26 años de edad, padre de 31 años, sin historia

Recibido para publicación el 12/2015, aceptado el 01/2016

Dirección para correspondencia: Alina Lanza MD, Departamento Pediatría, Hospital de Occidente Santa Rosa de Copán, Honduras.

Correo electrónico: perali_2007@yahoo.es

Eleazar Montalvan MD, Hospital de Occidente Santa Rosa de Copán, Honduras. América Central.

Correo electrónico: montalvan214@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS. Los autores declaran no tener conflictos de interés en esta investigación.

de consanguinidad positiva, hermano masculino de 3 años de edad, sano. Asistió a 9 controles prenatales, los cuales fueron normales, sin patología gestacional. Nacimiento en hospital, a término, por parto eutócico, presentación cefálica, con respiración espontánea, llanto vigoroso y buen tono muscular. Peso al nacer de 3400g. Es egresado con su madre.

Antecedente de muerte de 2 hermanas (1era y 2da) por causas no determinadas, a los 19 y 22 días de vida respectivamente, ambas con historia de pobre succión y debilidad al momento de ingreso.

Gestas 4, Partos 4, Hijos vivos 1, hijos muertos 2

Alimentación con lactancia materna exclusiva. Se presenta a la sala de emergencias del Hospital de Occidente a los 7 días de vida con historia de 1 día de evolución de mala actitud alimentaria, vómitos de contenido lácteo, hipoactividad y fiebre que es referida por madre. Es admitido en sala de recién nacidos con diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal tardía, con examen físico así:

peso 3400 g, talla 54cm, pc 32, FR: 37, FC:154, T: 37 c., saturación de oxígeno 96%

Hipoactivo, fontanela normotensa, reflejo de moro presente pero incompleto, llanto débil y constante. Resto de examen físico normal. Se ingresa con antibióticos de primera línea según nomas materno-neonatales de Honduras.

Exámenes a su ingreso Hemograma normal, PCR negativo, glucometría 91 mg/dl

Posteriormente se realizan electrolitos séricos, pruebas de función renal y transaminasas los que se encuentran normales

Al 8vo día presenta llanto débil y constante, movimientos en extremidades superiores que simulan "boxeo" asociados a hipertonía, y pedaleo en extremidades inferiores, fontanela tensa y ligeramente abombada, respiración irregular y bradipnea por lo que amerita intubación endotraqueal, ventilación mecánica y manejo en UCIN. (**Figura 1**) Se realiza TAC cerebral la que es normal y EEG sin evidencia de actividad eléctrica convulsiva (**Figura 2**)

Por datos clínicos y antecedentes familiares, se solicita tamizaje neonatal y como sugerencia de neurología pediátrica se inicia tiamina y levocarnitina ante sospecha de un error innato



Figura 1. Neonato en UCIN, con movimientos que simulan "boxeo" y movimientos de hipertonía en extremidades.

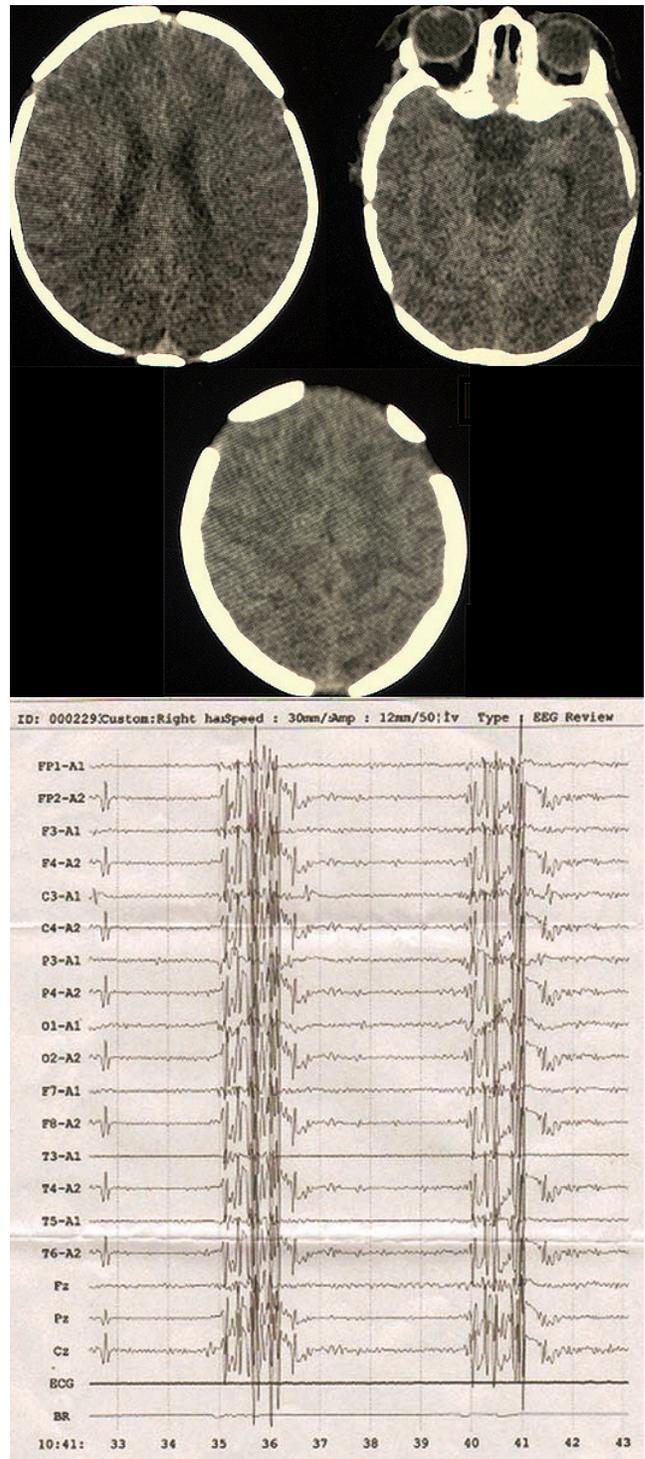


Figura 2: A-Tomografía Cerebral Simple, no se evidencian sangrados, áreas de isquemia, malformaciones congénitas o edema cerebral, B-Electroencefalograma, no se evidencia actividad convulsiva.

del metabolismo. A los 23 días de vida se reciben resultados los que revelan niveles elevados de los aminoácidos específicos de la Enfermedad de Jarabe de Arce (**cuadro 1**).

Interconsultamos con especialista de endocrinología pediátrica y se indica leche libre de aminoácidos de cadena ramifi-

ANALISIS ADN G6PD Glucosa6fosfatodeshidrogenasa	Resultados: Dentro Rangos Normales
HSC 17- OHP 17-Alpahydroxiprogesterona	Resultados: Dentro Rangos Normales
FIBROSIS QUISTICA	Resultados: Dentro Rangos Normales
DEFICIENCIA BIOTINIDASA Normalesbiotinidasa	Resultados: Dentro Rangos
HIPOTIROIDISMO CONGENITO-TSH Normales Hormona Estimulante de Tiroides (Tsh)	Resultados: Dentro Rangos
HEMOGLOBINOPATIAS Enfermedad Depranocitica y otras Hemoglibonipatias	Resultados: Dentro Rangos Normales
GALACTOSEMIA Normales Uridiltransferasa	Resultados: Dentro Rangos
GALACTOSEMIA Galactosa Total	Resultados: Dentro Rangos Normales

PERFIL DE AMINO ACIDOS -Hipermetioninemia -Hiperamonemia, Hiperornithinemia, Homocitrulinemia (Síndrome Hhh) -5- Oxoprolinuria -Fenilcetonuria -Tirosinemia -Enfermedad Hepática -Hiperalimentación Enfermedad De Orina Con Olor A Jarabe De Arce Msud	RESULTADO: PRESUNTIVAMENTE POSITIVO LEUCINA+ISOLEUCINA= 37.85 mg/dl (Normal < 4.59 mg/d) VALINA= 4.90 mg/dl (Normal < 3.51 mg/dl) PROPORCION LEUCINA/FENILALANINA= 91.30 (NORMAL<2.25) PROPORCION LEUCINA/ALANINA=31.43 (NORMAL <0.55) Las concentraciones de Leucina + Isoleucina y otros metabolitos son sustancialmente arriba de lo normal. Estas elevaciones son asociadas a Enfermedad de Orina con Olor a Jarabe de Arce (EOJA). Recomendamos la evaluación urgente en una emergencia hospitalaria referencia a una especialista en enfermedades metabólicas y un análisis de amino ácidos cuantitativos. Análisis de ADN no detecto copias del alelo Y438N de EOJA. Esta mutación es más frecuente en la población menonita, donde llega a una frecuencia de 1:176 nacimientos. El análisis genético del alelo Y438N de EOJA fue realizado usando la reacción de cadena de polimerasa y análisis de la curva de fusión para detectar las formas mutante y el tipo salvaje del gen. EOJA es heredado como un rasgo autosómico recesivo.
---	---

Cuadro 1. Las concentraciones de Leucina e Isoleucina y otros metabolitos están por encima de los rangos normales, esta elevación está asociada a MSUP, el análisis genético para el alelo Y438N para MSUP fue realizado por la reacción en cadena de polimerasa y curva de fusión sin encontrar copias, esta mutación es frecuente en la población Menonita. El resto del screening neonatal está dentro de rangos normales.

cada, la cual no existe en el país, por lo que mientras se obtiene se inicia agua de arroz. Se observó mejoría en su estado neurológico a los 4 días, lo que permitió extubación. Llama la atención el olor de orina a “azúcar quemada”. Se recibe fórmula espe-

cializada libre de aminoácidos de cadena ramificada a los 32 días de vida la cual fue producto de donaciones de Estados Unidos de América, con la cual se inicia la dieta especializada al paciente. No se cuenta con servicio de Nutrición y metabolismo.

Durante su estancia hospitalaria la paciente presenta mala evolución desde el punto de vista neurológico con datos de parálisis cerebral infantil espástica, desarrolla sepsis nosocomial y otras complicaciones como coagulación intravascular diseminada, dermatitis propia de la deficiencia de isoleucina, micosis sistémica, hipoglicemia refractaria otorgando manejo respectivo, con cambio de antibióticos de acuerdo a evolución clínica y resultados de cultivos, soluciones de dextrosa parenteral, antimicrobicos, cursando con deterioro clínico hasta que fallece a los 71 días de vida.

Su manejo incluyó fórmula especializada para esta enfermedad sin cuantificaciones séricas de aminoácidos por no realizarse en nuestro país y por su elevado costo.

DISCUSIÓN

La enfermedad de MSUP es una patología dentro del grupo de los errores innatos del metabolismo (EIM) de los aminoácidos, causada por la actividad defectuosa por el complejo multienzimático deshidrogenasa, lo que afecta la capacidad del organismo para metabolizar los tres aminoácidos esenciales de cadena ramificada: Leucina, Isoleucina y Valina. Los cuales al acumularse producen toxicidad del sistema nervioso central y que se manifiesta con retraso psicomotor, problemas de alimentación, y orina con olor a jarabe de arce.⁵⁻⁷

Hay cinco fenotipos clínicos distintos de MSUD: clásico, intermitente, intermedio, tiamina sensible y E3 deficiente.⁸ Las cuales se pueden distinguir basándose en la edad de inicio, la gravedad de los síntomas clínicos, datos bioquímicos y la respuesta al tratamiento con tiamina.⁹⁻¹¹

Los recién nacidos y los lactantes con encefalopatía, convulsiones refractarias al uso de anticonvulsivos convencionales y cetoacidosis de forma esporádica, intermitente o durante episodios de injuria (enfermedad, trauma) o después de un ayuno prolongado, deben someterse a pruebas en búsqueda de metabolopatías.¹²⁻¹³

El examen diagnóstico más importante para MSUD es la medición sérica de las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada (Leucina, Valina e Isoleucina) y alioisoleucina (metabolito de isoleucina). Los niveles de isoleucina se incrementan hasta el día 6 de vida extrauterina.¹⁴

Es importante recalcar que la elevación de alioisoleucina nos ayuda a establecer el diagnóstico y además nos ayuda a descartar diagnósticos diferenciales.¹³ El análisis de mutaciones es una opción en pacientes con MSUD para confirmar el diagnóstico, predecir la respuesta a la tiamina y ayudar en el diagnóstico prenatal si se esperan futuros embarazos.¹⁵⁻¹⁶

En cuanto al uso de neuroimágenes en EIM neonatal, el Ultrasonido es una modalidad de imagen de primera línea fiable que se puede realizar a la cabecera del paciente para la detección temprana de quistes, calcificaciones, anomalías cerebrales estructurales y edema o alteración de la ecogenicidad de la sustancia blanca, que pueden ser sugestivas de trastornos metabólicos. Pero la RMN sigue siendo el de elección para IEM neonatal.¹²

El diagnóstico precoz de MSUD es fundamental para conducir un adecuado tratamiento y evitar las severas secuelas neurológicas permanentes asociadas a la acumulación de estos aminoácidos en el sistema nervioso central y la muerte temprana.^{1,2}

El abordaje inicial en MSUD tiene dos pilares fundamentales para su manejo:

Un tratamiento agresivo para el manejo de las descompensaciones metabólicas agudas y una dieta especializada (Sin aminoácidos de cadena ramificada) para mantener el crecimiento y desarrollo normal.^{2,4,16}

El caso reportado en nuestra institución revela muchas limitantes en relación a aspectos como diagnóstico y seguimiento, ya que en nuestro país no se realiza un tamizaje neonatal ampliado, como fue explicado por Holden y colaboradores en un estudio en el Hospital Escuela de Tegucigalpa donde se explican las limitantes y barreras para diagnósticos EIM y dejan la propuesta a nuestras autoridades "es tiempo para tamizajes neonatales?"¹⁷

En nuestro paciente se sospechó en forma temprana la presencia de un error innato del metabolismo por hallazgos clínicos y antecedentes familiares, sin embargo, por las limitantes en nuestro país, fue necesario enviar muestras al extranjero por medio de un laboratorio de la localidad, para estudios en Pensilvania, EUA. Se realizó tamizaje neonatal ampliado, así como estudios genéticos. Su costo de \$ 300 fue sufragado por los familiares. Los resultados demoraron 13 días en obtenerse lo que dificultó y retrasó el abordaje específico de esta enfermedad.

Como se mencionó, uno de los aspectos fundamentales en el tratamiento de la MSUD es el manejo de la descompensación metabólica aguda y el mantenimiento con una dieta específica. Esto con el objetivo de normalizar las concentraciones en

sangre de estos aminoácidos para mantenerlas en cantidades necesarias para lograr un crecimiento y desarrollo normales. Sin embargo, no fue posible realizar cuantificaciones séricas de aminoácidos para valorar respuesta al tratamiento y decidir siguientes conductas, esto debido a las mismas razones expuestas.

Otro aspecto importante en el cual enfrentamos dificultades fue la valoración y manejo por un servicio de nutrición y de enfermedades metabólicas ya que no existe en el país. Sabemos que el monitoreo de la dieta debe incluir métodos clínicos, bioquímicos y controles del estado nutricional, acciones que se deben llevar a cabo con un equipo multidisciplinario, hecho que se debe tomar en cuenta en el manejo de futuros casos de este tipo de enfermedades.

Se logró iniciar una fórmula especializada libre de aminoácidos de cadena ramificada varios días después de iniciada la gestión de envío, en vista de que esta leche no es comercializada en nuestro país y tiene un elevado costo, por lo que hubo que tramitar su ingreso desde el extranjero y su compra fue posible por donaciones realizadas.

Existió un enorme intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo en nuestro paciente, lo que refleja la dificultad para hacer diagnóstico y un manejo oportuno y eficaz.

Los programas de tamizaje neonatal mejoran de manera sensible el pronóstico de los pacientes, ya que logran detectarlos en la etapa neonatal antes de que se desarrollen las secuelas permanentes.

Hay que recordar que al momento del diagnóstico se debe dar un seguimiento sistemático y estricto y que el pronóstico de estos pacientes es favorable para la vida y el funcionamiento siempre y cuando el tratamiento se inicie en la etapa neonatal de forma precoz.

La experiencia con este paciente deja un precedente en nuestra institución ya que nos permite mejorar el conocimiento y el abordaje de esta rara enfermedad recordando que la historia clínica y el examen físico siguen siendo pilares fundamentales para orientación diagnóstica. Enfocándonos en aquellos pacientes hijos de madres cuyos embarazos y partos fueron normales, con intervalos de 2-7 días libres de síntomas y que posteriormente presentan sintomatología neurológica inesperada y progresiva.

Es importante que las autoridades de salud de nuestro país brinden apoyo, con educación a personal de salud para la detección temprana de los EIM, los pasos a seguir para el diagnóstico, seguimiento y control en estos pacientes.

CONTRIBUCIÓN: A Lanza y E Montalvan concibieron la idea original. Ambos autores hicieron revisión de la bibliografía y selección de artículos. Todos los autores participaron en la redacción. Todos los coautores analizaron y aprobaron la versión final.

REFERENCIAS

- Busto Aguiar, R., Castellanos Farreras, M. E., Font Pavón, L., Rodríguez, E., & Rodríguez, B. (2014). Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Caso único en Cuba. *Revista Médica Electrónica*, 36(5), 656-664.
- Gómez-Castro, J. F., Espinosa-García, E., Barrera, L. A., & Echeverry, O. Y. (2008). Enfermedad de orina en jarabe de arce: mejoría clínica asociada a detección precoz y manejo oportuno. reporte de caso y revisión de literatura. *Revista Med*, 16(1), 99-105.
- Herber, S., Schwartz, I. V. D., Nalin, T., Netto, C. B. O., Junior, J. S. C., Santos, M. L., ... & de Souza, C. F. M. (2015). Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 91(3), 292-298.
- Valladares-Sánchez, P., Castellanos-Coutiño, M. A., Borbolla-Sala, M. E., & Sierra-Sala, M. (2012). Enfermedad de orina en jarabe de arce clásica: La importancia del examen clínico en trastornos neurometabólicos: La detección precoz y manejo oportuno. Reporte de caso. *Consejo Editorial*, 18(1), 36-41.
- Albornoza, D. G., Meritanao, J., Solanaa, C., & Amartinob, H. (2008). Enfermedad de orina a jarabe de arce. *Rev. Hosp. Matern. Infant. Ramon Sarda*, 27(2), 89-94.
- Zhenyukh, O., Civantos, E., Ruiz-Ortega, M., Sánchez, M. S., Vázquez, C., Peiró, C., ... & Mas, S. (2017). High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 104, 165-177.
- Polito, L. V. (2007). *Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Importancia del tratamiento nutricional* (Doctoral dissertation, Universidad de Belgrano. Facultad de Ciencias de la Salud.).
- Chuang, D. T. (1998). Maple syrup urine disease: it has come a long way. *The Journal of pediatrics*, 132(3), S17-S23.
- Manara, R., Del Rizzo, M., Burlina, A. P., Bordugo, A., Citton, V., Rodríguez-Pombo, P., ... & Burlina, A. B. (2012). Wernicke-like encephalopathy during classic maple syrup urine disease decompensation. *Journal of inherited metabolic disease*, 35(3), 413-417.
- Simon, E., Flaschker, N., Schadewaldt, P., Langenbeck, U., & Wendel, U. (2006). Variant maple syrup urine disease (MSUD)—the entire spectrum. *Journal of inherited metabolic disease*, 29(6), 716-724.
- Shaag, A., Saada, A., Berger, I., Mandel, H., Joseph, A., Feigenbaum, A., & Elpeleg, O. N. (1999). Molecular basis of lipoamide dehydrogenase deficiency in Ashkenazi Jews. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 82(2), 177-182.
- Poretti, A., Blaser, S. I., Lequin, M. H., Fatemi, A., Meoded, A., Northington, F. J., ... & Huisman, T. A. (2013). Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(2), 294-312.
- Dhamija, R., Patterson, M. C., & Wirrell, E. C. (2012). Epilepsy in children—when should we think neurometabolic disease?. *Journal of child neurology*, 27(5), 663-671.
- Oglesbee, D., Sanders, K. A., Lacey, J. M., Magera, M. J., Casetta, B., Strauss, K. A., ... & Matern, D. (2008). Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clinical chemistry*, 54(3), 542-549.
- Bhattacharya, K., Khalili, V., Wiley, V., Carpenter, K., & Wilcken, B. (2006). Newborn screening may fail to identify intermediate forms of maple syrup urine disease. *Journal of inherited metabolic disease*, 29(4), 586-586.
- Frazier, D. M., Allgeier, C., Homer, C., Marriage, B. J., Ogata, B., Rohr, F., ... & Singh, R. H. (2014). Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach. *Molecular genetics and metabolism*, 112(3), 210-217.
- Slaughter, J. L., Espinoza, L., Molinero, I., Wood, T. C., Duron, C., Flores, A., ... & Holden, K. R. (2010). Utilization of blood spot testing for metabolic-genetic disorders in Honduras: is it time for newborn screening?. *Journal of child neurology*, 25(3), 306-311.

ABSTRACT. Background: Maple Syrup Urine Disease is an inborn error of metabolism that is caused by the deficiency of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase amino acids, the accumulation of which causes severe neonatal encephalopathy and, if not treated early, would lead to the appearance of Permanent neurological sequelae until death. **Case Presentation:** Newborn female gender, eutocic delivery, spontaneous breathing, vigorous crying and good muscle tone, breastfeeding. Mother with a background of 2 children death in neonatal period. Patients present at 7 days, with poor suction, vomiting, hypoactivity and fever, findings on physical examination: hypoactive, incomplete Moro reflex, weak and constant crying, movements in upper extremities that simulate “boxing” associated with hypertonia, and pedaling In the lower limbs, a tense and slightly bulging fontanelle, irregular breathing and bradypnea, thus requiring endotracheal intubation, mechanical ventilation and management in NICU, EEG without evidence of convulsive electrical activity but is suggested to investigate metabolic encephalopathy. Clinical data and family history Neonatal screening is requested, thiamine and levocarnitine are initiated on suspicion of an inborn error of metabolism. At 23 days of life are received results that reveal elevated levels of specific amino acids of MSUD and genetic analysis confirmed. **Discussion:** MSUP is a rare entity in the world, Honduras is a country that does not have methods of neonatal screening, it is important that the doctor suspects early this type of disease and make a timely diagnosis.

Keywords: Maple Syrup Urine Disease; Honduras.